

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

Factores asociados y complicaciones Materno Perinatales del Desprendimiento Prematuro de Placenta

TESIS para optar el Título de: ESPECIALISTA EN GINECO – OBSTETRICIA

AUTORES:

Magnolia Yovana Celedonio Salvador

Mayda Cristina Hinojosa Obando

LIMA – PERÚ 2004

“FACTORES ASOCIADOS Y COMPLICACIONES MATERNO PERINATALES DEL DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA”

El desprendimiento prematuro de placenta (DPP) es la segunda causa en orden de frecuencia de las hemorragias de la segunda mitad de la gestación. Es una de las complicaciones más riesgosas del embarazo y el parto, a pesar de todos los progresos aplicados a la vigilancia del embarazo de alto riesgo. Así esta patología continua siendo una de las primeras causas de mortalidad materna. Se asocia también con complicaciones en los recién nacidos

OBJETIVOS: Es determinar los principales factores asociados al desprendimiento prematuro de placenta y sus complicaciones materno perinatales en el Instituto Materno Perinatal de Lima – Perú durante el período comprendido entre enero y diciembre del 2003.

MATERIAL Y METODO: Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles comparando 110 gestantes que presentaron desprendimiento prematuro de placenta con 110 pacientes quienes no lo presentaron.

RESULTADOS: La tasa de desprendimiento prematuro de placenta fue 0,6 por 100. El antecedente de haber tenido un recién nacido muerto ($P < 0,0001$) y el diagnóstico de hipertensión ($P < 0,0001$), el sangrado vía vaginal ($P < 0,0001$) y la disminución de movimientos fetales ($P = 0,002$) durante la gestación actual se asociaron significativamente con desprendimiento prematuro de placenta.

Los principales signos y síntomas al ingreso hospitalario fueron: sangrado vía vaginal, sensibilidad uterina, hipertonía uterina y presencia de coágulos retroplacentarios.

La muerte perinatal ocurrió en el 28,1% de casos de desprendimiento prematuro de placenta, y su principal componente fue la muerte fetal intraútero.

La rotura prematura de membranas ($P = 0,003$), preeclampsia / eclampsia ($P = 0,004$) y parto pretérmino ($P = 0,006$) fueron las interurrencias asociadas a desprendimiento prematuro de placenta, mientras que las principales complicaciones maternas y fetales fueron: histerectomía de emergencia ($P = 0,02$), necesidad de transfusión de hemoderivados ($P = 0,001$), atonía uterina postparto ($P = 0,03$) y distress fetal ($P < 0,0001$).

Palabras Claves: Desprendimiento prematuro de placenta, factores, complicaciones, materno, perinatales.

CAPÍTULO I

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar los principales factores asociados al desprendimiento prematuro de placenta y sus complicaciones materno perinatales en el Instituto Materno Perinatal de Lima – Perú durante el período comprendido entre enero y diciembre del 2003. Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles comparando 110 gestantes que presentaron desprendimiento prematuro de placenta con 110 pacientes quienes no lo presentaron.

La tasa de desprendimiento prematuro de placenta fue 0,6 por 100. procedimientos. El antecedente de haber tenido un recién nacido muerto ($P < 0,0001$) y el diagnóstico de hipertensión ($P < 0,0001$), el sangrado vía vaginal ($P < 0,0001$) y la disminución de movimientos fetales ($P = 0,002$) durante la gestación actual se asociaron significativamente con desprendimiento prematuro de placenta.

Los principales signos y síntomas al ingreso hospitalario fueron: sangrado vía vaginal, sensibilidad uterina, hipertonía uterina y presencia de coágulos retroplacentarios.

La muerte perinatal ocurrió en el 28,1% de casos de desprendimiento prematuro de placenta, y su principal componente fue la muerte fetal intraútero.

La rotura prematura de membranas ($P = 0,003$), preeclampsia / eclampsia ($P = 0,004$) y parto pretérmino ($P = 0,006$) fueron las interurrencias asociadas a

desprendimiento prematuro de placenta, mientras que las principales complicaciones maternas y fetales fueron: histerectomía de emergencia ($P = 0,02$), necesidad de transfusión de hemoderivados ($P = 0.001$), atonía uterina postparto ($P = 0,03$) y distress fetal ($P < 0,0001$).

Palabras Claves: Desprendimiento prematuro de placenta, factores, complicaciones, materno, perinatales.

CAPÍTULO II

Introducción

El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, *abruptio placentae* o accidente de Baudelocque (1) es el proceso de separación parcial o total de la placenta de su lugar de inserción normal que corresponde al fondo uterino, se produce a partir de las 22 semanas de gestación hasta antes del nacimiento del feto, pudiendo ocurrir incluso durante el trabajo de parto (2).

El desprendimiento prematuro de placenta (DPP) es la segunda causa en orden de frecuencia de las hemorragias de la segunda mitad de la gestación, siendo esta una complicación que ocurre en 0,8% a 1,0% de todos los embarazos (3); que corresponde en su mayoría a los desprendimientos parciales, mientras que la proporción de los desprendimientos totales es del 0,5 %, con alta incidencia en mujeres con gestación múltiple, coagulopatías, formas adquiridas de trombofilia, oligohidramnios, anomalías uterinas, cordón umbilical corto, trauma abdominal, hipertensión, ruptura prematura de membranas, hemorragia materno fetal e infección intrauterina.

Constituye así mismo una de las complicaciones más riesgosas del embarazo y el parto, a pesar de todos los progresos aplicados a la vigilancia del embarazo de alto riesgo. Así esta patología continua siendo una de las primeras causas de mortalidad materna (4), que en las formas clínicas graves de la enfermedad alcanza un 20 % a causa del shock hipovolémico motivado por la hemorragia y la

hipofibrinogenemia (5), asociada a muerte fetal en un 100% de los casos (6) y en un 30-35 % se asocia a la muerte perinatal que se halla en estrecha relación a cuadros de hipoxia y prematuridad (7).

Esta es una patología que tiene tendencia a recurrir en embarazos posteriores con un riesgo de 5,6 a 17 % con un antecedente de *abruptio placentae* anterior y de aproximadamente un 25 % con antecedente de dos episodios previos (2); siendo fatal para el feto en el 7% de embarazos (8). Cuando se ajustó la edad materna, tendencia secular y orden de nacimiento, el riesgo de recurrencia fue de 6.4% (9).

El desprendimiento prematuro de placenta se asocia también con complicaciones en los recién nacidos, según el *National Collaborative Perinatal Project* es la segunda causa más frecuente de mortalidad perinatal (10). Según los datos del *National Hospital Discharge Survey* las mujeres con desprendimiento prematuro de placenta tuvieron 11 veces más probabilidad de tener muerte fetal intraútero comparadas con mujeres sin este diagnóstico. Asimismo esta patología estuvo asociada con parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones fetales y con resultados neonatales adversos a corto y largo plazo (11-13).

El desprendimiento prematuro de placenta también se ha reportado asociado a puntuaciones de Apgar bajas al minuto y a los 5 minutos y a un riesgo mayor de hemorragia intraventricular. Después de dos años de seguimiento, los investigadores notaron que los infantes de bajo peso que sobrevivían al desprendimiento prematuro de placenta tenían mayor probabilidad de ser

diagnosticados de parálisis cerebral que los infantes de bajo peso de madres que no presentaron DPP (14, 15).

El desprendimiento prematuro de placenta se ha asociado con una incidencia 4 veces mayor de leucomalacia periventricular y con riesgo incrementado de 4,6 veces de defectos cardiacos congénitos (16,17).

La causa del desprendimiento prematuro de placenta es desconocida aunque estudios previos han identificado algunos factores de riesgo, los cuales pueden ser modificables y relativamente consistentes. Estos factores incluyen gestación multifetal, coagulopatías, formas adquiridas de trombofilia, oligohidramnios, Factor V de la mutación de Leiden, anomalías uterinas, cordón umbilical corto, trauma abdominal, hipertensión, ruptura prematura de membranas y hemorragia materno-fetal, infecciones uterinas, activación o disfunción celular endotelial, elevaciones de alfa-feto proteína sérica materna en el segundo trimestre no explicadas por malformaciones fetales y anormalidades placentarias ecográficas (18-25).

Varios estilos de vida y otros factores de riesgo para desprendimiento prematuro de placenta han sido identificados por algunos investigadores (26-28). Por ejemplo, Krammer identificó a la edad materna avanzada (18). En un estudio de casos y controles de 143 pacientes con DPP y 1257 controles participantes del Delivery Interview Program en el hospital de Boston para mujeres durante los años 1977 – 1980, Williams y colaboradores reportaron que la edad materna avanzada, definida como una edad mayor de 35 años, estuvo asociada con un riesgo incrementado de 2,3 veces de desprendimiento prematuro de placenta comparada con mujeres de 19-34 años después de ajustar la paridad y otras

variables confusoras (29). También se ha observado que la edad materna joven y la multiparidad se asocian con riesgo incrementado de desprendimiento prematuro de placenta.

Se ha reportado que la hipertensión materna está asociada con desprendimiento prematuro de placenta (27). En otro estudio con gestantes canadienses, Krammer y colaboradores (18) notaron que después de ajustar múltiples factores confusores, la hipertensión arterial crónica se asoció con 1,8 veces el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta, mientras que para Williams y colaboradores la hipertensión arterial crónica triplica el riesgo de DPP (29).

La preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo también están asociadas con desprendimiento prematuro de placenta; sin embargo, la magnitud de asociación para este último trastorno hipertensivo es generalmente más baja (19). Los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente la historia materna de hipertensión crónica es uno de los factores de riesgo más consistentemente observados en caso de DPP, a pesar de algunas variaciones en la magnitud de su asociación, que pueden deberse en parte a las diferencias en la población de estudio, los criterios diagnósticos usados y los grados de control para los factores confusores (27,30,31).

El hecho de ser gestante fumadora está siendo consistentemente encontrado asociado con desprendimiento prematuro de placenta (17,19,26,27,32) Ananth y colaboradores, en un meta-análisis reportaron que fumar durante el embarazo se asoció con un incremento del 90% del riesgo de desprendimiento prematuro de

placenta, y que el 15-20% de casos de DPP se puede atribuir a fumar cigarrillos (19).

El riesgo de desprendimiento prematuro de placenta se incrementa con el número de cigarros fumados y existe evidencia que el hábito de fumar cigarrillos modifica la relación entre hipertensión crónica y desprendimiento prematuro de placenta (2,27,32). Raymond reportó que la mortalidad perinatal asociada con DPP entre hijos de fumadoras de por lo menos un paquete de cigarrillos por día es 2,5 veces mayor que para hijos de mujeres no fumadoras que experimentan desprendimiento prematuro de placenta (17).

El uso ilícito de drogas que incluye fumar marihuana, uso de drogas intravenosas y uso de cocaína también se ha asociado con un riesgo incrementado de desprendimiento prematuro de placenta (20,26-28,33).

El índice de masa corporal materno pregestacional bajo ($< 18 \text{ kg/m}^2$) se ha asociado con un incremento de 2,3 veces del riesgo de desprendimiento prematuro de placenta (29).

La asociación entre la dieta y el riesgo de DPP se explicaría debido a que una dieta baja en ingesta de vitaminas puede producir elevaciones de la concentración plasmática de homocisteína, las cuales se asocian con desprendimiento prematuro de placenta, defectos del tubo neural, trastornos hipertensivos del embarazo, aborto, bajo peso al nacer y parto pretérmino (34,35).

La anemia materna durante el embarazo ha sido asociada con mortalidad materna, parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal (36,37,38).

Duthie y colaboradores en un estudio con 96 mujeres en el segundo trimestre del embarazo con valores de hemoglobina $< 8,0$ g/dl e igual número de controles comparadas en edad y paridad con mujeres sin anemia, observaron que 6 (6,3%) mujeres anémicas experimentaron desprendimiento prematuro de placenta, mientras que ninguna lo hizo en el grupo control, lo que sugiere una asociación entre anemia materna por deficiencia de hierro y desprendimiento prematuro de placenta (39).

La anemia materna por deficiencia de hierro en el embarazo temprano se ha relacionado directamente con la vascularización placentaria (40), habiéndose documentado la angiogénesis placentaria persistente en pacientes, pudiendo ocurrir secundariamente a hipoxemia pre-placentaria (41). Estos hallazgos confirman y refuerzan la observación de los estudios epidemiológicos que el estado nutricional materno en el embarazo puede proveer visiones esenciales y guías básicas para la investigación en biología reproductiva.

La infección materna, principalmente la corioamnionitis; y la respuesta inflamatoria aguda se asocian con un riesgo incrementado de desprendimiento prematuro de placenta, debido a que la deciduitis puede llevar a la ruptura de vasos retroplacentarios causando el desprendimiento (4,10)

Según el *National Hospital Discharge*, el diagnóstico clínico de corioamnionitis durante el embarazo se asoció con un riesgo 2,5 mayor de desprendimiento prematuro de placenta. En otros estudios, Marilyn y colaboradores informaron que se encontró corioamnionitis histológica en el 41% de casos de desprendimiento prematuro de placenta comparado con el 4% del grupo control (42) y Foulon y

colaboradores aislaron *Ureaplasma urealyticum* de las placentas de mujeres con desprendimiento prematuro de placenta y de abortos espontáneos del segundo trimestre, y observaron que la infección materna por este germen resultó en una respuesta sistémica inflamatoria crónica documentada por niveles altos de proteína C – reactiva en sangre (43).

La importancia del presente estudio se encuentra en el hecho que la identificación de los principales factores asociados al desprendimiento prematuro de placenta y de las complicaciones materno perinatales por esta patología; servirán para poder implementar medidas preventivas y diseñar estrategias que contribuyan a disminuir la morbilidad asociada a esta entidad.

CAPÍTULO III

Objetivos

Determinar los principales factores asociados al desprendimiento prematuro de placenta y sus complicaciones materno perinatales en el Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima – Perú durante el período comprendido entre enero y diciembre del 2003.

CAPÍTULO IV

Material y Métodos

En el Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima – Perú, durante el período comprendido entre enero y diciembre del 2003 se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, observacional analítico de tipo casos y controles. Se compararon gestantes con desprendimiento prematuro de placenta con gestantes que no presentaron desprendimiento prematuro de placenta. Se obtuvo consentimiento informado de las gestantes que aceptaron participar en el estudio. Calculamos el tamaño de la muestra necesario utilizando el programa estadístico *EPIINFO6*, en el comando de muestras para una proporción simple de una población; considerando que la incidencia de desprendimiento prematuro de placenta entre pacientes preeclámpticas par el año 2002 fue 20 por ciento. Se escogió una muestra de 103 casos e igual número de controles para dar al menos un 95% de intervalo de confianza y un poder del 80%. Para los casos se realizó el muestreo de casos consecutivos y los controles se seleccionaron aleatoriamente, obteniéndolos de la revisión diaria del libro de emergencia, libro de partos diario y del libro de reporte operatorio; apareándolos según la edad gestacional, considerando para ello un intervalo de ± 2 semanas.

Se definió como desprendimiento prematuro de placenta a la presencia de más de uno de los siguientes criterios: hemorragia inesperada antes del parto y después de

las 20 semanas de gestación, dolor o irritabilidad uterina localizada o difusa, distress o muerte fetal y presencia de coágulo retroplacentario.

Sobre la base de estos criterios, se revisó la información clínica, ecográfica y patológica disponibles, obtenidas de la historia clínica, que sirvieron para confirmar el diagnóstico. La información ecográfica se utilizó, sólo si se encontraba disponible. Con esta información obtenida se clasificó los casos de desprendimiento prematuro de placenta en tres clases diagnósticas, según los siguientes criterios: clase I o DPP leve (sangrado vaginal escaso, dolorabilidad o irritabilidad uterina, frecuencia cardíaca materna normal, ausencia de coagulopatías, ausencia de distress fetal); clase II o DPP moderado (taquisistolia, taquicardia materna con cambios ortostáticos en la presión arterial y frecuencia cardíaca maternas y distress fetal); y clase III o DPP severo (sangrado vaginal profuso, tetania uterina, útero muy doloroso, shock materno, hipofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg\%}$) y muerte fetal.

Las características demográficas y de comportamiento, así como los antecedentes obstétricos y médicos de las pacientes, los síntomas preparto e intraparto y las características del recién nacido, se obtuvieron con una entrevista estandarizada y directamente de las historias clínicas materna y neonatal

Los datos se ingresaron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa estadístico *SPSS 11,0* y se realizó análisis descriptivo o univariado para las variables cuantitativas, determinándose medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar), mientras que para las variables cualitativas se determinó frecuencias y porcentajes.

El análisis inferencial para determinar el grado de asociación de los factores de riesgo para desprendimiento prematuro de placenta se realizó sobre la base del cálculo del *Odds ratio* y de los intervalos de confianza al 95%. Las variables categóricas se compararon con la prueba del *Chi cuadrado* y las variables continuas con la Prueba *t de student*. El análisis multivariado (*regresión logística*) se usó para evaluar la contribución de los factores que fueron significativos en el análisis bivariado.

El análisis descriptivo y analítico se realizó con el apoyo de los paquetes estadísticos *EPIINFO 6* y *SPSS 11.0*.

CAPÍTULO V

Resultados

Durante el período de estudio, en el Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima – Perú; de un total de 17665 partos, 110 gestantes presentaron desprendimiento prematuro de placenta, representando una incidencia de 0,6 por 100. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos de desprendimiento prematuro de placenta

Presencia de DPP	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sí	110	0,6
No	17555	99,4
Total de partos	17665	100,0

La edad de las pacientes estuvo comprendida entre los 16 y 44 años, tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles, con una media de 27,8 (DE +/- 6,8) y 26,8 años (DE +/- 6,7); respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,27$). El ingreso mensual promedio en los hogares de las pacientes que presentaron desprendimiento prematuro de placenta fue S/. 510,7 +/- 310,5, mientras que en el grupo de controles fue S/. 515,8 +/- 292,0; no observando asociación estadística.

Las características demográficas predominantes en las pacientes estudiadas fueron: grado de instrucción secundaria y convivientes. (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada

Característica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Estado civil		
Soltera	53	24,1
Conviviente	129	58,6
Casada	38	17,3
Grado de instrucción		
Analfabeta	1	0,5
Primaria	22	10,0
Secundaria	158	71,8
Técnica	27	12,3
Superior	12	5,4
Trabajó durante la gestación		
Sí	110	50,0
No	110	50,0
Tipo de vivienda		
Propia	60	27,3
Alquilada	56	25,5
Alojamiento temporal	13	6,0
Padres/familiares	80	36,4
Del empleador	7	3,2
De alguna amistad	3	1,5
No sabe / rehusa	1	0,5

El hecho de tener nivel de instrucción primario se asoció significativamente con la presencia de desprendimiento prematuro de placenta ($p=0,008$).

El antecedente de recién nacidos muertos se asoció significativamente con desprendimiento prematuro de placenta. Sin embargo; el antecedente de aborto (espontáneos o provocados), embarazo ectópico, enfermedad gestacional del trofoblasto y gestaciones múltiples, no lo hicieron. Los antecedentes obstétricos restantes se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes obstétricos de la población estudiada

Antecedente	Casos	Controles	Significancia estadística
Paridad			
Nulípara	44 (40,0%)	50 (45,5%)	NS
Primípara	26 (23,7%)	22 (20,0%)	
Múltipara	37 (33,6%)	35 (31,8%)	
Gran múltipara	3 (2,7%)	3 (2,7%)	
Nacido muerto (antecedente)			
Sí	25 (22,7%)	3 (2,7%)	<i>P</i> < 0,0001
No	85 (77,3%)	107 (97,3%)	
Antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo			
Sí	13 (11,8%)	7 (6,5%)	NS
No	50 (45,5%)	53 (48,0%)	
No sabe / no registra	47 (42,7%)	50 (45,5%)	
Antecedente de eclampsia			
Sí	3 (2,7%)	0	NS
No	63 (57,3%)	60 (54,5%)	
No sabe / no registra	44 (40,0%)	50 (45,5%)	
Antecedente de Diabetes gestacional			
No	65 (59,0%)	58 (52,8%)	NS
No sabe / no registra	45 (41,0%)	52 (47,2%)	
NS: No significativo			

El antecedente de hipertensión arterial crónica y de Diabetes mellitus no se asociaron con desprendimiento prematuro de placenta (Tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes personales patológicos de la población estudiada

Antecedente	Casos	Controles	Significancia estadística
Hipertensión arterial crónica (HTA)			
Sí	8 (7,2%)	3 (2,7%)	NS
No	95 (86,4%)	103 (93,6%)	
No sabe	7 (6,4%)	4 (3,7%)	
Diabetes mellitus			
No	109 (99,1%)	108 (98,2%)	NS
No sabe	1 (0,9%)	2 (1,8%)	
NS: No significativo			

La Tabla 5 resume los principales antecedentes familiares patológicos.

Tabla 5. Antecedentes familiares patológicos de la población estudiada

Antecedente	Casos	Controles	Significancia estadística
HTA materna / paterna			
Padre	13 (11,8%)	10 (9,1%)	NS
Madre	23 (20,9%)	11 (10,0%)	
No	46(41,8%)	72 (65,5%)	
No sabe	28 (25,5%)	17 (15,4%)	
Diabetes mellitus materna / paterna			
Padre	2 (1,8%)	5 (4,5%)	NS
Madre	5 (4,5%)	0	
No	92 (83,7%)	96 (87,2%)	
No sabe	11 (10,0%)	9 (8,3%)	
Infarto cardiaco materno / paterno			
Padre	4 (3,6%)	5 (4,5%)	NS
Madre	3 (2,7%)	2 (1,8%)	
No	98 (89,2%)	100 (91,0%)	
No sabe	5 (4,5%)	3 (2,7%)	
NS: No significativo			

El antecedente de tabaquismo, de alcoholismo y el consumo de estas sustancias durante la gestación actual, no se relacionaron con desprendimiento prematuro de placenta. Ninguna paciente reportó consumo de drogas.

Las características prenatales de la gestación actual se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Características prenatales

Característica	Casos	Controles	Significancia estadística
Embarazo deseado			
Sí	55 (50,0%)	63 (57,2%)	NS
No	55 (50,0%)	47 (42,8%)	
Control prenatal			
Sí	99 (90,0%)	103 (93,6%)	NS
No	11 (10,0%)	7 (6,4%)	
Ingesta de vitaminas			
Sí	71 (64,6%)	76 (69,1%)	NS
No	39 (35,4%)	34 (30,9%)	
Ingesta de medicamentos durante gestación			
Sí	41 (37,2%)	45 (40,9%)	NS
No	69 (62,8%)	65 (59,1%)	
Inicio del control prenatal (semanas)	12,4 +/- 1,3	14,9 +/- 1,7	NS
Número de controles	9 +/- 2	9 +/- 1	NS
Amenaza de aborto			
Sí	14 (12,7%)	17 (15,5%)	NS
No	96 (87,3%)	93 (84,5%)	
Diagnóstico de hipertensión durante gestación			
Sí	31 (28,2%)	7 (6,3%)	$P < 0,0001$
No	78 (70,9%)	100 (91,0%)	
No sabe / no registra	1 (0,9%)	3 (2,7%)	

La presencia de síntomas durante el embarazo se asoció significativamente con desprendimiento prematuro de placenta. De estos los principales fueron el sangrado vía vaginal y la disminución de movimientos fetales. Ver Tabla 7.

Tabla 7. Síntomas ocurridos durante el embarazo

Síntomas	Casos	Controles	Significancia estadística
Presentes			
Sí	64 (58,2%)	5 (4,5%)	NS
No	46 (41,8%)	105 (95,5%)	
Sangrado vía vaginal			
Sí	62 (56,4%)	5 (4,5%)	$P < 0,0001$
No	48 (4,5%)	105 (95,5%)	
Dolor abdominal			
Sí	68 (61,8%)	55 (50,0%)	NS
No	42 (38,2%)	55 (50,0%)	
Disminución de movimientos fetales			
Sí	11 (10,0%)	2 (1,8%)	$P = 0,002$
No	91 (82,7%)	105 (95,5%)	
No sabe	8 (7,3%)	3 (2,7%)	
Dolor lumbar			
Sí	68 (61,8%)	61 (55,5%)	NS
No	42 (38,2%)	49 (44,5%)	

NS: No significativo

El 10% (n = 11) de pacientes con desprendimiento prematuro de placenta tuvieron antecedente de traumatismo durante la gestación, mientras que el 2,7% (n =3) de controles también lo tuvieron; lo que no demostró significancia estadística.

El único parámetro antropométrico asociado con desprendimiento prematuro de placenta fue la talla materna. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Parámetros antropométricos de la población estudiada

Parámetro	Casos	Controles	Significancia estadística
Peso pregestacional (kg +/- DE)	57,6 +/- 13,9	56,6 +/- 9,0	NS
Peso postparto (kg)	67,9 +/- 8,7	60,6 +/- 8,0	
Talla (cm)	1,5 +/- 0,05	1,6 +/- 0,09	$P = 0,05$
Perímetro braquial (cm)	25,4 +/- 2,1	25, 6 +/- 2,4	
NS: No significativo			

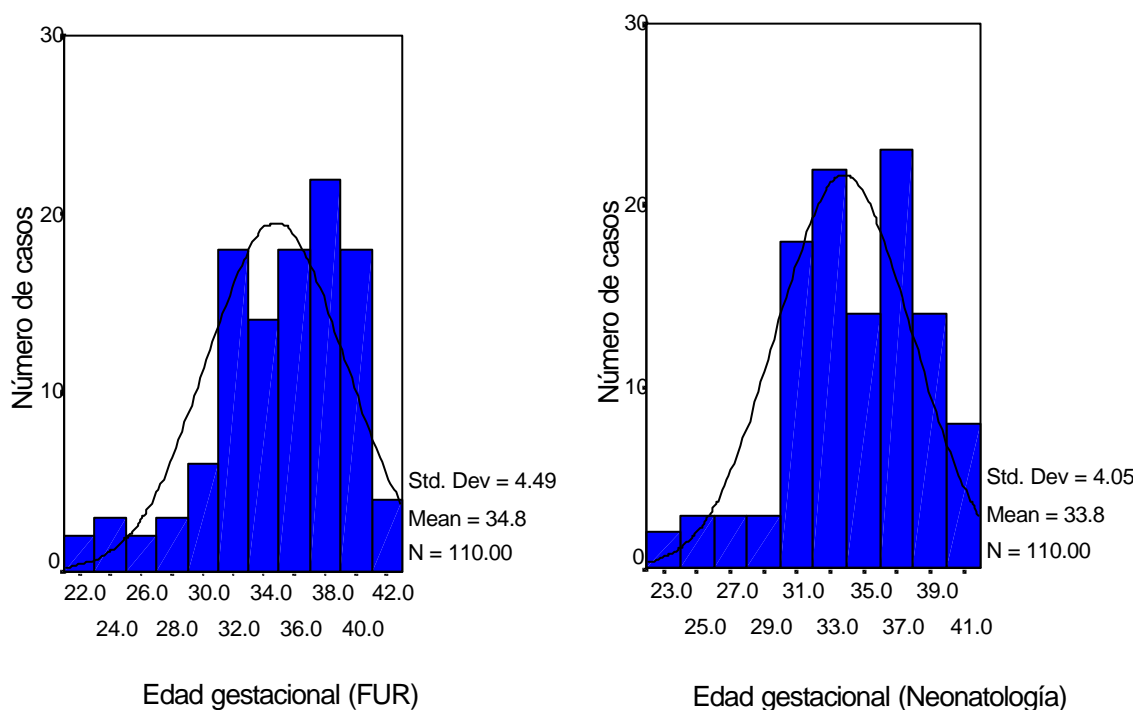
Los signos y síntomas observados al ingreso hospitalario se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Síntomas y signos al ingreso hospitalario

Antecedente	Casos	Controles	Significancia estadística
Sangrado vía vaginal			
Sí	34 (31,0%)	5 (4,5%)	<i>P</i> < 0,0001
No	71 (64,5%)	103 (93,6%)	
No sabe / no registra	5(4,5%)	2 (1,8%)	
Sensibilidad uterina			
Sí	57 (51,9%)	6 (5,4%)	<i>P</i> < 0,0001
No	48 (43,6%)	102 (92,7%)	
No sabe / no registra	5 (4,55)	2 (1,8%)	
Dolor abdominal / lumbar			
Sí	66 (60,0%)	59 (53,6)	NS
No	37 (33,7%)	49 (44,6)	
No sabe / no registra	7 (6,3%)	2 (1,8%)	
Hipertonía uterina			
Sí	61 (55,5%)	0	<i>P</i> < 0,0001
No	44 (40%)	108 (98,2%)	
No sabe / no registra	5 (4,5%)	2 (1,8%)	
Coágulo retroplacentario			
Sí	91 (82,7%)	1 (0,9%)	<i>P</i> < 0,0001
No	17 (15,5%)	107 (97,3%)	
No sabe	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
NS: No significativo			

La edad gestacional al momento de presentación del DPP varió entre las 22 y 42 semanas. Se observó diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,02$) al comparar la edad gestacional según fecha de última menstruación, entre los casos y controles ($34,8 \pm 4,5$ semanas versus $36,6 \pm 4,2$ semanas). La edad gestacional del examen del recién nacido también mostró diferencia estadísticamente significativa ($33,8 \pm 4,1$ semanas versus $36,7 \pm 4,2$ semanas; $P = 0,01$). Ver gráfica 1.

Gráfica 1. Edad gestacional al momento del desprendimiento prematuro de placenta por fecha de última menstruación y examen del neonato



La vía del parto más frecuente en las pacientes con desprendimiento prematuro de placenta fue la cesárea (86,4%) y la presentación fetal predominante fue la cefálica (94,5%). Ver Tabla 10.

Tabla 10. Resultados Obstétricos

Resultado	Casos	Controles	Significancia estadística
Presentación fetal			
Cefálica	104 (94,6%)	93 (84,6%)	NS
Podálica	6 (5,4%)	12 (10,9%)	
Transversa / oblicua	0	5 (4,5%)	
Vía del parto			
Vaginal	15 (13,6%)	20 (18,2%)	NS
Cesárea	95 (86,4%)	90 (81,8%)	

NS: No significativo

Los principales resultados neonatales asociados a DPP se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados neonatales

Resultado	Casos	Controles	Significancia estadística
Recién nacido muerto			
Sí	26 (23,6%)	3 (2,7%)	$P < 0,0001$
No	84 (76,4%)	108 (97,3%)	
Sexo del recién nacido			
Masculino	65 (59,1%)	52 (47,3%)	NS
Femenino	45 (40,9%)	58 (52,7%)	
Peso al nacimiento (kg)	2,4 +/- 8,9	2,8 +/- 9,7	NS
Apgar al minuto (Promedio +/- DE)	5 +/- 3	7 +/- 2	NS
Apgar 5 minutos (Promedio +/- DE)	6 +/- 3	8 +/- 2	NS
Estado del neonato al alta			
Muerto	31 (28,2%)	4 (3,6%)	$P < 0,0001$
Vivo	87 (71,8%)	106 (96,4%)	
Tipo de cuidados de enfermería			
Intensivos	45 (40,9%)	22 (20,0%)	$P < 0,0001$
Intermedios	65 (59,1%)	88 (80,0%)	

NS: No significativo

Las principales intercorrencias asociadas al desprendimiento prematuro de placenta fueron la rotura prematura de membranas ($P = 0,003$), la preeclampsia / eclampsia ($P = 0,004$) y el parto pretérmino ($P = 0,006$). Ver Tabla 12.

Tabla 12. Intercorrencias del embarazo

Intercurrencia	Casos	Controles	Significancia estadística
Rotura prematura de membranas			
Sí	28 (27,3%)	10 (9,1%)	<i>P</i> < 0,003
No	79 (71,8%)	96 (87,3%)	
No sabe / no registra	1(0,9%)	4 (3,6%)	
Corioamnionitis			
Sí	5 (4,5%)	5 (4,5%)	NS
No	105 (95,5%)	99 (90,1%)	
No sabe / no registra	0	6 (5,4%)	
Preeclampsia / eclampsia			
Sí	41 (37,3%)	20 (18,2%)	<i>P</i> = 0,004
No	69 (62,7%)	88 (80,0%)	
No sabe / no registra	0	2 (1,8%)	
Parto pretérmino			
Sí	58 (52,7%)	36 (32,7%)	<i>P</i> = 0,006
No	49 (44,6 %)	72 (65,5%)	
No sabe / no registra	3 (2,7%)	2 (1,8%)	
NS: No significativo			

Las complicaciones maternas que demostraron asociación estadísticamente significativa con desprendimiento prematuro de placenta fueron: histerectomía de emergencia ($P = 0,02$), necesidad de transfusión materna de hemoderivados ($P=0,001$) y atonía uterina postparto ($P = 0,03$). Ver Tabla 13.

Tabla 13. Complicaciones maternas

Complicaciones	Casos	Controles	Significancia estadística
Coagulación intravascular diseminada			
Sí	5 (4,5%)	1 (0,9%)	NS
No	101 (91,9%)	107 (97,3%)	
No sabe / no registra	4 (3,6%)	2 (1,8%)	
Hemorragia postparto			
Sí	7 (6,3%)	2 (1,8%)	NS
No	101 (91,9%)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
Histerectomía de emergencia			
Sí	5 (4,5%)	0	$P = 0,02$
No	103 (93,7%)	108 (98,2%)	
No sabe / no registra	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
Necesidad de transfusión			
Sí	17 (15,5%)	2 (1,8%)	$P = 0,001$
No	90 (81,8 %)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	3 (2,7%)	2 (1,8%)	
Shock hipovolémico			
Sí	2 (1,8%)	2 (1,8%)	NS
No	105 (95,5%)	2 (1,8%)	
No sabe / no registra	3 (2,7%)	106 (96,4%)	
Atonia uterina postparto			
Sí	11 (10,0%)	2 (1,8%)	$P = 0,03$
No	96 (87,3%)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	3 (2,7%)	2 (1,8%)	
Insuficiencia Renal			
Sí	1 (0,9%)	2 (1,8%)	NS
No	108 (98,2%)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	1 (0,9%)	2 (1,8%)	
Edema Pulmonar			
Sí	1 (0,9%)	2 (1,8%)	NS
No	108 (98,2%)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	1 (0,9%)	2 (1,8%)	

NS: No significativo

El distress fetal se asoció significativamente con desprendimiento prematuro de placenta ($P < 0,0001$). Las demás complicaciones y asociaciones fetales y neonatales se describen en la Tabla 14.

Tabla 14. Complicaciones y asociaciones fetales y neonatales

Complicaciones / asociaciones	Casos	Controles	Significancia estadística
Distress fetal			
Sí	35 (31,9%)	0	<i>P</i> < 0,003
No	71 (64,5%)	108 (100,0%)	
No sabe / no registra	4(3,6%)	2 (1,8%)	
Muerte neonatal			
Sí	5 (4,5%)	1 (0,9%)	NS
No	90 (81,8%)	102 (93,7%)	
No sabe / no registra	15 (13,7%)	7 (5,4%)	
Malformaciones neonatales graves			
Sí	1 (0,9%)	4 (3,6%)	NS
No	107 (97,3%)	104 (94,6%)	
No sabe / no registra	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
Cordón umbilical corto			
Sí	8 (7,3%)	2 (1,8%)	NS
No	98 (89,1 %)	106 (96,4%)	
No sabe / no registra	4 (3,6%)	2 (1,8%)	
NS: No significativo			

El análisis de regresión logística demostró que el sangrado vía vaginal al ingreso del hospital, la disminución de movimientos fetales, la hipertensión uterina, la presencia de coágulos retroplacentarios, la sensibilidad uterina, el distress fetal y , el diagnóstico de preeclampsia / eclampsia se asociaron con la ocurrencia de desprendimiento prematuro de placentar. (Ver Tabla 15).

**Tabla 15. Factores de riesgo para desprendimiento prematuro de
placenta**

Factores de riesgo	χ^2	<i>OR</i>	<i>P</i>	Nivel de significancia
Antecedente de recién nacido muerto	9,1	2,3	0,0001	* *
Sangrado vaginal al ingreso hospitalario	42,8	5,4	0,0001	* *
Hipertonía uterina	87,9	8,6	0,0001	* *
Sensibilidad uterina	60,8	6,9	0,0001	* *
Presencia de coágulos retroplacentarios	158,7	13,4	0,0001	* *
Distress fetal	43,8	6,1	0,0001	* *
Disminución de movimientos fetales	4,3	1,4	0,002	* *
Diagnóstico de preeclampsia / eclampsia	11,2	3,1	0,004	* *

(*) Significativamente estadístico con un valor $P < 0,10$

(* *) Significativamente estadístico con un valor $P < 0,05$

(NS) No significativo estadísticamente.

El porcentaje de desprendimiento placentario varió entre el 10% y el 100%, con un promedio de 38,4 +/- 29,7.

CAPITULO VI

Discusión

La separación de la placenta de su área de inserción antes del tercer período del parto constituye una de las situaciones más importantes desde el punto de vista perinatal materno-fetal, y compromete potencialmente la vida de la madre y el feto. La mortalidad fetal es muy alta (superior al 15%) y la materna es tres veces superior a la esperada (1,2,11,12). Puede conducir a sufrimiento fetal, parto pretérmino y otras complicaciones, con secuelas neonatales a corto y largo plazo (7,9,10,12-13). Por lo tanto, la presencia de esta condición constituye un reto muy grande para el gineco-obstetra. Sin embargo; los esfuerzos realizados para identificar la causa del desprendimiento han tenido poco éxito. Hoy día se reconoce una situación, extremadamente grave, en la que la base fisiopatológica radica en la separación prematura de la placenta normalmente inserta y que, es una anomalía aún mal definida; la placenta puede desprenderse muy pocos milímetros o llegar a separarse totalmente; de ahí que pueda pasar totalmente indagnosticada. Además, pueden existir desprendimientos mínimos del borde de la placenta, que, si bien son muy poco extensos, pueden cursar con hemorragia más o menos intensa y llegar a no ser diagnosticados e incluso catalogados como rotura del seno marginal. A pesar de ello, varios estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo potenciales y condiciones asociadas al desprendimiento prematuro de placenta (12,17,18,20,29).

En este estudio encontramos que la incidencia de desprendimiento prematuro de placenta en el Instituto Especializado Materno Perinatal fue 0,6 por 100, similar a lo reportado por Castilla en el Hospital Dos de Mayo (44)) y por otros investigadores (1,2,5,6,8).

El nivel de instrucción primario, a pesar de ser uno de los menos frecuentes se asoció significativamente con desprendimiento prematuro de placenta. Esto concuerda con investigaciones previas que establecen la presencia de un riesgo social para esta patología, después de controlar factores confusores (13,18). Otros factores que contribuyen a esta asociación son la pobreza, malnutrición, estado civil soltera, trauma, alcoholismo y tabaquismo (11,13,32,33) . Sin embargo, en nuestra casuística ninguno de éstos contribuyó significativamente a incrementar el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta.

En estudios epidemiológicos se ha podido detectar que la multiparidad corre paralela con el aumento de incidencia de desprendimiento prematuro de placenta (13,18,19,29). A diferencia de lo reportado por otros autores, no encontramos que la multiparidad ni el incremento de la edad materna incrementen el riesgo de DPP. De todas formas, es muy difícil enjuiciar con rectitud este factor; en realidad, la paridad habitualmente corre paralela a la edad y, a medida que avanza la edad, también se incrementa la incidencia (45), lo que explicaría nuestros resultados. Además, también puede incorporarse otro factor distorsionante. La paciente que ha presentado un desprendimiento tiene mayor probabilidad de presentar otro y la que ha presentado uno con pérdida fetal, no es raro que intente otra gestación. De ahí que con ello si se justifique que el antecedente de recién

nacidos muertos se haya encontrado asociado significativamente con un mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta; al igual que la presencia de sangrado vía vaginal durante el embarazo. Estas asociaciones podrían indicar que estas pacientes tendrían un riesgo mayor de patología vascular y defectos de la placentación a causa de disposición genética, enfermedades sistémicas conocidas o desconocidas (como coagulopatías o lupus eritematoso sistémico), o defectos inmunológicos asociados a la patología de fondo (12,19,31).

Confirmamos que la hipertensión arterial materna crónica es más frecuente en pacientes con desprendimiento prematuro de placenta, lo que se debería a anomalías vasculares y en especial en las arterias espirales uterinas (31,45); sin embargo, esta asociación no mostró significancia estadística. La Diabetes mellitus materna, el antecedente de trastornos hipertensivos del embarazo y eclampsia en las gestaciones previas y los antecedentes patológicos maternos y paternos estudiados (hipertensión arterial, Diabetes mellitus e infarto cardiaco) no se asociaron con desprendimiento prematuro de placenta.

Confirmamos la asociación reportada de desprendimiento prematuro de placenta con parto pretérmino, trastornos hipertensivos del embarazo y rotura prematura de membranas (13,19,30). Diversos estudios son consistentes con la hipótesis que, al menos en algunas mujeres, existiría un factor etiológico o mecanismo compartido para el parto pretérmino y los trastornos hipertensivos del embarazo, que podrían ser una vasculopatía decidual o una disfunción placentaria (46). Estudios histopatológicos han demostrado vasculopatía útero-placentaria como necrosis fibrinoide y aterosclerosis aguda en estas entidades, asimismo, se ha reportado que un

exceso de lesiones vasculares deciduales como el depósito de fibrinoide en la pared arterial se asocia con desprendimiento prematuro de placenta (40,46,47). Además se ha sugerido que la vasculopatía decidual brinda evidencia directa de disfunción placentaria y puede recurrir en los siguientes embarazos (47).

Las pacientes con rotura prematura de membranas tendrían mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta debido a que la disminución del volumen intrauterino con retracción del miometrio resultaría en una separación rápida de la placenta (23,30,37,48).

No confirmamos la asociación de escaso aumento de peso durante la gestación y desprendimiento prematuro de placenta (38), pero si hubo diferencia significativa respecto con relación a la talla.

La clínica del desprendimiento prematuro de placenta puede variar muy ampliamente, desde la forma totalmente asintomática y cuyo diagnóstico se hace desde el alumbramiento hasta la manifestación más florida. Los datos clínicos que encontramos correspondieron al cuadro clásico caracterizado por sangrado vía vaginal, sensibilidad uterina, hipertonía uterina, presencia de coágulo retroplacentario y distress fetal; al igual que las complicaciones maternas (atonía uterina postparto, necesidad de transfusión de hemoderivados e histerectomía de emergencia (6-8). Estas complicaciones están relacionadas entre sí debido a que la extravasación de sangre dentro de la musculatura uterina y debajo de la serosa uterina a consecuencia del desprendimiento placentario pueden inhibir tanto las contracciones uterinas como para producir una hemorragia puerperal grave (atonía uterina), lo que obligaría a realizar una histerectomía. La necesidad de transfusión

de hemoderivados se justifica por el sangrado secundario a la atonía o a causa de la coagulación intravascular diseminada promovida por la entrada de tromboplastina de la decidua y placenta en la circulación materna (22,24).

Ocurrió muerte perinatal en el 28,1% de casos de desprendimiento prematuro de placenta, siendo el principal componente la muerte fetal intraútero; lo que es consistente con reportes previos (12,13,44). Se ha descrito que el parto pretérmino y los trastornos hipertensivos del embarazo están asociados significativamente con el riesgo de muerte perinatal en pacientes con desprendimiento prematuro de placenta, posiblemente por deterioro placentario que disminuiría el intercambio de oxígeno y produciría inflamación local (40,46,49). La asociación de éstas dos entidades (parto pretérmino y trastornos hipertensivos del embarazo) con desprendimiento prematuro de placenta explicaría la gran demanda de cuidados intensivos por parte de los recién nacidos.

Destaca la asociación de desprendimiento prematuro de placenta con entidades como el parto pretérmino y los trastornos hipertensivos del embarazo que comparten un probable mecanismo fisiopatológico común, una disfunción placentaria, lo que sugiere que deberían realizarse futuras investigaciones al respecto.

De la misma manera, los resultados de este estudio han permitido identificar factores maternos y perinatales asociados al desprendimiento prematuro de placenta, y servirán de base para diseñar estrategias que puedan reducir potencial y significativamente la morbilidad materna e infantil y la mortalidad perinatal en

estas gestaciones, lo que a su vez se traducirá en una reducción considerable de los costos por cuidados de salud.

CAPITULO VII

Conclusiones

El antecedente de haber tenido un recién nacido muerto y el diagnóstico de hipertensión, el sangrado vía vaginal y la disminución de movimientos fetales durante la gestación actual se asociaron significativamente con desprendimiento prematuro de placenta.

Los principales signos y síntomas al ingreso hospitalario fueron: sangrado vía vaginal, sensibilidad uterina, hipertonía uterina y presencia de coágulos retroplacentarios.

La muerte perinatal ocurrió en el 28,1% de casos de desprendimiento prematuro de placenta, y su principal componente fue la muerte fetal intraútero.

Las interurrencias asociadas a desprendimiento prematuro de placenta fueron rotura prematura de membranas, preeclampsia / eclampsia y parto pretérmino.

Las principales complicaciones maternas y fetales fueron: histerectomía de emergencia, necesidad de transfusión de hemoderivados, atonía uterina postparto y distress fetal.

CAPITULO VIII

Referencias bibliograficas

1. Vettraino G, Roma B, Di Roma E, Corosu R. Bleedings during the third term: which complications? *Minerva Ginecol* 2001; 53: 171-5.
2. Vispo S, Casal J, Casal , Waisblatt L, Karatanasópuloz C. Abruptio placentae. Revisión. *Revista de Posgrado de la Cátedra VIª Medicina* 2001; 109: 18-21.
3. Ananth C, Savitz D, Williams M. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309 – 18.
4. Ruoti A., Salud Reproductiva: Obstetricia y Perinatología. 2^{da}. edición. Asunción. Editorial Efacim-Eduna 2000; 503-509.
5. Votta R, Parada O. Obstetricia. 5^{ta}. edición. Buenos Aires: Editorial López 1992; 344 - 347.
6. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2000; 14: 1– 18.
7. Vettraino G, Roma B, Di Roma E, Corosu R. Bleedings during the third term: which complications? *Minerva Ginecol* 2001; 53: 171 - 5.
8. Pritchard J, Cunningham F, Pritchard S, Mason R. Reducing the fequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1345 – 51.

9. Rasmussen S, Irgnes L, Dalaker K. The effect on the likelihood of further pregnancy of placental abruption and the rate of its recurrence. *British J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1292 – 95.
10. Naeye R. Abruptio placentae and placenta previa: Frequency and perinatal mortality and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 701- 4.
11. Saftlas A, Olson D, Atrash H, Rochat R, Rowley D. National Trends in the incidence of abruptio placentae 1979 - 1987. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1081 – 86.
12. Rasmussen S, Irgensi L, Dalaker K. Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 496 – 501.
13. Kyrklund-Blomberg N, Gennserb G, Cnattingiusc S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001; 15: 290 – 7.
14. Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, Ometto A, Iasci A, Guaschino S. Severity of abruptio placentae and neurodevelopmental outcome in low birth weight infants. *Early Hum Development* 1993; 35: 45 – 54.
15. O'Shea TM, Dammann O. Antecedents of cerebral palsy in very lowbirth weight infants. *Clin Perinatol* 2000; 27: 285 – 302.
16. Gibbs J, Weindling A. Neonatal intracranial lesion following placental abruption. *Eur J Pediatrics* 1994; 153: 195 – 7.

17. Raymond E, Mills J. Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 633 – 9.
18. Krammer M, Usher R, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89: 221 – 6.
19. Ananth C, Smulian J, Vintzileos A. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 622 – 8.
20. Kistin N, Handler A, Davis F, Ferre C. Cocaine and cigarettes: a comparison of risks. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1996; 10: 269 – 78.
21. Weiner-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1565 – 7.
22. Ananth C, Wilcox A. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332 – 7.
23. Elliot J, Gilpin B, Strong T, Finberg H. Chronic abruption-oligohydramnios sequence. *J Reprod Med* 1998; 43: 418 – 22.
24. Magriples U, Chan D, Bruzek D, Copel J, Hsu C. Thrombomodulin: a new marker of placental abruption. *Thrombosis Haemostasis* 1999; 81: 32 – 4.

25. Rana A, Shawhney H, Gopalan S, Panigrahi D, Nijhawana R. Abruptio placentae and chorioamnionitis-microbiological and histological correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 363 - 6.
26. Lindmark Z, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 118 – 26.
27. Tollboll J, Thulstrup A, Larsen H, Moller M, Toft H. Smoking, sex of the offspring and risks of placental abruption, placenta previa and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 894 – 8.
28. Castles M, Adams K, Melvin C, Kelsch C, Boulton M. Effects of smoking during pregnancy. Five metaanalyses. *Am J Prev Med* 1999; 16: 208 – 15.
29. Williams M, Lieberman E, Mittendorf R, Monson R. Schoenbaum S. Risks factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 965 – 72.
30. Conde-Agudelo A, Belizán J. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000; 107: 75 – 83.
31. Rasmussen S, Irgens L, Albretchsen S, Dalaker K. Women with a history of placental abruption: when in a subsequent pregnancy should special surveillance for a recurrent placental abruption be initiated? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 708 – 712.
32. Cnattingius S, Mills J, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but

increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 156 – 61.

33. Mooney E, Boggess K, Herbert W, Layfield L. Placental pathology in patients using cocaine: an observational study. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 925 – 29.
34. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049 – 57.
35. Malinow M, Kang S, Taylor L, *et al.* Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009 – 15.
36. Lu A, Goldenberg R, Cliver S, *et al.* The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 190 – 4.
37. Spinillo A, Capuzzo E, Colonna L, Solerte L, Nicola S, Guaschino S. Factors associated with abruptio placentae in preterm deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 307 – 12.
38. Siega-Riz A, Adair L, Hobel A. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr* 1996; 126: 146 – 53.

39. Duthie S, Ven D, King P, To W, Lopes A, Ma H. A case controlled study of pregnancy complicated by severe maternal anemia. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1991; 31: 125 – 7.
40. Kadyrov M, Kosanke G, Kingdom J, Kaufmann P. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. *Lancet* 1998; 352: 1747 – 9.
41. Reshetnikova O, Burton G, Teleshova O. Placental histomorphometry and morphometric diffusing capacity of the villous membrane in pregnancies complicated by maternal iron-deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 724 – 7.
42. Marilyn D, Cariss S. Placental abruption in preterm gestation. An association with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 88 – 91.
43. Foulon W, Naessen A, Dewaele M, Lauwers S, Amy J. Chronic ureaplasma urealyticum amnionitis associated with abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 280 – 2.
44. Castilla F. Desprendimiento prematuro de placenta: Consecuencias materno perinatales. Hospital Dos de Mayo. 1991 – 1996. XIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología; 2000.
45. Cabero L, Bellart J. Hemorragias del tercer trimestre. *En Riesgo Obstétrico Elevado*. Cabero L eds. Editorial MASSON S.A. Primera edición. Barcelona-España; 1996: 109 – 130.

46. Rasmussen S, Irgens L, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1999; 13: 9 – 21.
47. Redline R . Placenta and adnexae in late pregnancy: Chronic placental disease. In *Diseases of the Fetus and Newborn: Pathology, Imaging, Genetics and Management*. 2nd edn. Editors: Reed C, Claireaux G, Cockburn F. Chapman & Hall Medical 1995; 328 – 334.
48. Vintzileos A, Campbell W, Nochimson D, Weinbaum P. Preterm premature rupture of the membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1235 – 38.
49. Imran S, Walkinshaw S, Preston C. Pregnancy outcomes in severe placental abruption. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 110. 679 – 83.